

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valganciclovir 50 mg

Sous forme de chlorhydrate de valganciclovir

Pour 1 ml de solution reconstituée

Un flacon de 12 g de poudre pour solution buvable contient 5,5 g de chlorhydrate de valganciclovir.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 1 mg/ml de benzoate de sodium et un total de 0,188 mg/ml de sodium (sous forme de benzoate de sodium et de saccharine sodique) après reconstitution (essentiellement 'sans sodium').

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

La poudre est un granulé de couleur blanche à légèrement jaune.

Lorsque la poudre est dissoute, il se forme une solution limpide, incolore à brune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ROVALCYTE est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

ROVALCYTE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Attention – Il est essentiel d'observer strictement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Sur le plan thérapeutique, un traitement par le valganciclovir oral à la posologie de 900 mg deux fois par jour équivaut à un traitement par le ganciclovir administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg deux fois par jour. L'exposition systémique au ganciclovir après administration de 900 mg de solution buvable de valganciclovir est équivalente à celle après administration de 900 mg de valganciclovir sous forme de comprimés.

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV)

Patients adultes

Traitement d'attaque de la rétinite à CMV

Pour les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir deux fois par jour pendant 21 jours. Un traitement d'attaque prolongé peut accroître le risque de toxicité médullaire (voir rubrique 4.4).

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

En poursuite d'un traitement d'attaque ou chez les patients présentant une rétinite à CMV non évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir une fois par jour. Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave. Toutefois, la possibilité d'une résistance virale au médicament devra être envisagée.

La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de ROVALCYTE dans le traitement de la rétinite à CMV n'ont pas été établies au cours d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez des enfants.

Traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation d'organes solides

Patients adultes

Chez les patients ayant reçu une greffe de rein, la posologie recommandée est de 900 mg une fois par jour, le traitement doit être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci. La prophylaxie peut être poursuivie jusqu'à 200 jours après la transplantation (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Chez les patients transplantés d'un organe solide autre que le rein, la posologie recommandée est de 900 mg une fois par jour, le traitement devant être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Population pédiatrique

Chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide, dès la naissance, qui ont un risque de développer une infection à CMV, la dose quotidienne unique recommandée de ROVALCYTE est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) et, de la clairance de la créatinine (ClCr) calculée avec la formule de Schwartz (ClCrS), selon l'équation suivante :

Posologie pédiatrique (mg) = 7 × SC × ClCrS (voir la formule de la surface corporelle de Mosteller et la formule de la clairance de la créatinine de Schwartz ci-dessous).

Si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/mn/1,73 m², alors une valeur maximale de 150 ml/mn/1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

$$SC \text{ Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{[\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}] / 3600}$$

$$\text{Clairance de la créatinine de Schwartz (ml/mn/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

où k = 0,45* pour les patients âgés de moins de 2 ans ; 0,55 pour les garçons âgés de 2 à moins de 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans ; et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Pour les patients âgés de plus de 16 ans, se référer à la posologie de l'adulte.

Les valeurs de k sont basées sur la méthode de Jaffé pour la mesure de la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque des méthodes enzymatiques sont utilisées.

* Pour certaines sous-populations, une diminution de la valeur du k peut également être nécessaire (par exemple chez les enfants ayant un faible poids à la naissance).

Pour les enfants ayant reçu une greffe de rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 × SC × ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 200 jours après la transplantation.

Pour les enfants ayant reçu une greffe d'organe solide autre que le rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 × SC × ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la transplantation.

Toutes les posologies calculées doivent être arrondies à l'incrément de 25 mg le plus proche pour la dose réelle administrable. La seringue pour administration orale est graduée en ml. Une dose de 50 mg est équivalente à 1 ml de solution buvable :

| | |
|------------------------|--|
| Dose de valganciclovir | Volume de solution buvable de ROVALCYTE devant être administré |
| 50 mg | 1 ml |
| 75 mg | 1,5 ml |
| 100 mg | 2 ml |
| 500 mg | 10 ml |

Si la dose calculée dépasse 900 mg (2 x 9 ml), une dose maximum de 900 mg (2 x 9 ml) doit être administrée. La solution buvable est la formulation recommandée dans la mesure où elle permet d'administrer une dose calculée selon la formule ci-dessus. Cependant, les comprimés pelliculés de ROVALCYTE peuvent être utilisés si la dose calculée est comprise dans une fenêtre de plus ou moins 10 % des dosages disponibles en comprimés, et si le patient est en mesure d'avaler des comprimés. Par exemple, si la dose calculée est comprise entre 405 mg et 495 mg, un comprimé à 450 mg peut être administré.

Il est recommandé de contrôler la créatinine sérique régulièrement et de prendre en compte les variations de taille et de poids corporel, puis d'adapter la posologie en conséquence au cours de la période de prophylaxie.

Instructions posologiques particulières

Population pédiatrique :

La posologie administrée à des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide est déterminée sur la base de la fonction rénale du patient et de sa surface corporelle.

Patients âgés :

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies dans cette population. Aucune étude n'a été menée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Étant donné que la fonction rénale diminue avec l'âge, ROVALCYTE doit être administré aux patients âgés avec une attention particulière sur l'état de leur fonction rénale (voir le tableau ci-dessous).

Insuffisants rénaux :

La créatinine sérique ou la clairance de la créatinine estimée doivent être étroitement surveillées. La posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une estimation de la clairance de la créatinine (ml/min) peut être obtenue à partir de la valeur de la créatinine sérique au moyen de la formule suivante :

$$\text{Chez l'homme} = \frac{140 - \text{âge [ans]} \times (\text{poids corporel [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{créatinine sérique [micromoles/l]})}$$

Chez la femme = 0,85 x la valeur chez l'homme

| ClCr (ml/min) | Posologie du valganciclovir Traitement d'attaque | Posologie du valganciclovir Traitement d'entretien / Prophylaxie |
|---------------|---|--|
| ≥ 60 | 900 mg 2 fois par jour | 900 mg 1 fois par jour |
| 40 - 59 | 450 mg 2 fois par jour | 450 mg 1 fois par jour |
| 25 - 39 | 450 mg 1 fois par jour | 225 mg 1 fois par jour |
| 10 - 24 | 225 mg 1 fois par jour | 125 mg 1 fois par jour |
| < 10 | 200 mg 3 fois par semaine après dialyse | 100 mg 3 fois par semaine après dialyse |

Dose chez les patients insuffisants rénaux :

| Dose de valganciclovir | Volume de solution buvable de ROVALCYTE devant être administré |
|------------------------|--|
| 125 mg | 2,5 ml |
| 225 mg | 4,5 ml |
| 450 mg | 9 ml |

Patients hémodialysés :

Une adaptation posologique est nécessaire pour les patients sous hémodialyse (CICr < 10 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2) et une posologie recommandée est indiquée dans le tableau ci-dessus.

Insuffisants hépatiques :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de ROVALCYTE n'ont pas été établies chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie de caractère sévère :

Voir rubrique 4.4 avant de débiter le traitement. En cas de dégradation significative de la numération formule sanguine au cours du traitement par ROVALCYTE, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

ROVALCYTE est administré par voie orale et doit, dans la mesure du possible, être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

ROVALCYTE, poudre pour solution buvable doit être préalablement reconstitué avant administration orale. Deux seringues pour administration orale graduées jusqu'à 10 ml (500 mg) avec graduations de 0,5 ml (25 mg) sont fournies. Il est recommandé aux patients d'utiliser la seringue. Pour des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir les rubriques 4.4 et 6.6.

4.3. Contre-indications

ROVALCYTE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valganciclovir, au ganciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

ROVALCYTE est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité croisée

En raison de la similarité de la structure chimique du ganciclovir et de celle de l'aciclovir et du penciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. ROVALCYTE doit donc être prescrit avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir ou au penciclovir (ou à leurs prodrogues respectives le valaciclovir ou le famciclovir).

Précautions à prendre avant manipulation

En raison du caractère tératogène, la poudre ROVALCYTE et la solution reconstituée doivent être manipulées avec précaution. L'inhalation doit être évitée. En cas de contact de la poudre ou de la solution avec la peau, la surface doit être soigneusement lavée avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux, ceux-ci doivent être immédiatement et soigneusement rincés avec de l'eau (voir rubrique 6.6).

Mutagenicité, tératogénicité, carcinogénicité, fertilité, et contraception

Avant l'initiation du traitement par le valganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité. ROVALCYTE doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers (voir rubrique 5.3).

D'après des études cliniques et non cliniques, il est également probable que ROVALCYTE provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement, et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas à risque de procréer (voir rubriques 4.6, 4.8 et 5.3).

Le valganciclovir est potentiellement carcinogène et toxique à long terme sur la reproduction.

Myélosuppression

Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopenie, une insuffisance médullaire et une anémie d'origine centrale, de caractère sévère, ont été observées chez des patients traités par ROVALCYTE (ou par le ganciclovir). Aucun traitement ne devra être entrepris si le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500 cellules/ μ l, ou le nombre des plaquettes inférieur à 25 000/ μ l, ou la valeur de l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Lorsque la prophylaxie est prolongée au-delà de 100 jours, le risque éventuel de développer une leucopénie et une neutropénie doit être pris en compte (voir sections 4.2, 4.8 et 5.1).

ROVALCYTE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients sous radiothérapie.

Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine et le nombre des plaquettes régulièrement durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les insuffisants rénaux et chez les enfants, au minimum à chaque fois que le patient se rend dans l'établissement où il a été greffé. Chez les patients développant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie de caractère sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Utilisation avec d'autres médicaments

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients recevant de l'imipénème-cilastatine et du ganciclovir. ROVALCYTE ne doit pas être utilisé en même temps que l'imipénème-cilastatine sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.5).

Chez les patients traités par ROVALCYTE et par (a) la didanosine, (b) des médicaments connus comme myélosuppresseurs (par exemple la zidovudine), ou (c) des substances modifiant la fonction rénale, la recherche de signes de toxicité accrue devra être étroitement surveillée (voir rubrique 4.5).

L'essai clinique contrôlé utilisant le valganciclovir dans le traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation tel que décrit dans la rubrique 5.1, n'a pas inclus de patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin. Par conséquent, l'expérience chez ces patients transplantés reste limitée.

Alimentation contrôlée

Pour les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium, ce médicament contient un total de 0,188 mg/ml de sodium (essentiellement 'sans-sodium').

Acide benzoïque et benzoates (sodium benzoate)

Ce médicament contient 100 mg de sodium benzoate par flacon de 12 g, équivalent à 1 mg/ml après reconstitution. Le sel de benzoate peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses avec le valganciclovir

Aucune étude *in vivo* d'interactions médicamenteuses avec ROVALCYTE n'a été réalisée. Le valganciclovir étant rapidement et largement métabolisé en ganciclovir, les interactions médicamenteuses observées avec le ganciclovir sont attendues avec le valganciclovir.

Interactions médicamenteuses avec le ganciclovir

Interactions pharmacocinétiques

+ Probenécide

L'administration de probénécide avec du ganciclovir oral a entraîné à une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir (20 %), provoquant une augmentation statistiquement significative de l'exposition au ganciclovir (40 %). Ces modifications étaient compatibles avec un mécanisme d'interaction impliquant une compétition pour la sécrétion tubulaire rénale. Par conséquent, les patients recevant du probénécide et valganciclovir doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la recherche de signes de toxicité liés au ganciclovir.

+Didanosine

Les concentrations plasmatiques de didanosine ont systématiquement augmenté en cas d'administration concomitante de ganciclovir intraveineux. À des doses intraveineuses de 5 et 10 mg/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine allant de 38 % à 67 % a été observée, confirmant une interaction pharmacocinétique durant l'administration concomitante de ces médicaments. Aucun effet significatif sur les concentrations du ganciclovir n'a été constaté. Les patients doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne les signes liés à la toxicité de la didanosine comme par exemple la pancréatite (voir rubrique 4.4).

+Autres antirétroviraux

Les isoenzymes du cytochrome P450 ne jouent aucun rôle dans la pharmacocinétique du ganciclovir. En conséquence, les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont pas attendues.

Interactions pharmacodynamiques

+ Imipénème-cilastatine

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients recevant du ganciclovir et de l'imipénème-cilastatine de façon concomitante, une interaction pharmacodynamique entre ces deux médicaments ne peut pas être écartée. Ces médicaments ne devront pas être utilisés de façon concomitante sauf si les bénéfices attendus dépassent les risques encourus (voir rubrique 4.4).

+ Zidovudine

La zidovudine et le ganciclovir ont tous les deux la capacité d'induire une neutropénie et une anémie. Une interaction pharmacodynamique peut survenir durant l'administration concomitante de ces médicaments. Certains patients ne pourront pas tolérer une thérapie concomitante à pleine dose (voir rubrique 4.4).

+ Interactions médicamenteuses potentielles

La toxicité peut être augmentée si le ganciclovir/valganciclovir est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments dont l'effet myélosuppresseur est connu ou qui sont associés à une altération de la fonction rénale. Cela inclut les analogues nucléosidiques (dont zidovudine, didanosine, stavudine), ainsi que les analogues nucléotidiques (dont ténofovir et adéfovir), les immunosuppresseurs (dont ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil), les agents antinéoplasiques (dont doxorubicine, vinblastine, vincristine, hydroxyurée) et les agents anti-infectieux (triméthoprime/sulfamides, dapsonne, amphotéricine B, flucytosine, pentamidine). Par conséquent, ces médicaments doivent seulement être considérés pour une utilisation concomitante avec le valganciclovir si les bénéfices attendus dépassent les risques encourus (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel de toxicité pour la reproduction et de tératogénicité, les femmes susceptibles de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 30 jours après le traitement.

Les patients de sexe masculin doivent être informés de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception mécanique durant le traitement et pendant au moins 90 jours après le traitement par valganciclovir, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas exposée à un risque de grossesse (voir les rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse

La sécurité d'emploi de ROVALCYTE chez la femme enceinte n'a pas été établie. Son métabolite actif, le ganciclovir, traverse facilement le placenta humain. Compte tenu de son mécanisme d'action

pharmacologique et des effets nocifs sur la reproduction observés avec le ganciclovir dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3), il existe un risque théorique de tératogénicité chez l'homme.

ROVALCYTE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques tératogènes potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Chez l'être humain, aucune donnée n'est disponible sur la sécrétion de ganciclovir dans le lait maternel ; toutefois, l'éventualité d'une excrétion du ganciclovir dans le lait maternel, provoquant des réactions indésirables graves chez le nourrisson, ne peut être écartée. Des données chez l'animal indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait de rates allaitantes. En conséquence, l'allaitement maternel doit être interrompu durant le traitement par valganciclovir (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

Une étude clinique de faible envergure chez des patients transplantés rénaux recevant ROVALCYTE dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV jusqu'à 200 jours a démontré un impact du valganciclovir sur la spermatogenèse avec une diminution de la densité et de la motilité des spermatozoïdes mesurées à la fin du traitement. Cet effet semble être réversible, et environ 6 mois après l'arrêt du ROVALCYTE, la densité moyenne et la motilité des spermatozoïdes retrouvent des niveaux comparables à ceux observés chez les témoins non traités.

Lors d'études pratiquées chez l'animal, le ganciclovir a altéré la fertilité chez les souris mâles et femelles et il a été montré qu'il inhibait la spermatogenèse et induisait une atrophie testiculaire chez la souris, le rat et le chien à des doses considérées comme cliniquement appropriées.

Sur la base d'études cliniques et non cliniques, il est probable que le ganciclovir (et le valganciclovir) puisse provoquer une inhibition temporaire ou permanente de la spermatogenèse chez l'humain (voir sections 4.4 et 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des effets indésirables comme des crises d'épilepsie, des étourdissements, et une confusion ont été rapportés lors d'un traitement par ROVALCYTE et/ou ganciclovir. En cas de survenue, ces effets peuvent affecter l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisée en ganciclovir après administration orale. Lors d'un traitement par le valganciclovir, la survenue des effets indésirables imputables à l'utilisation du ganciclovir peut être attendue. Tous les effets indésirables observés dans les études cliniques du valganciclovir avaient déjà été observés avec le ganciclovir. Par conséquent, les effets indésirables rapportés avec le ganciclovir intraveineux ou oral (la formulation par voie orale n'est plus disponible) ou avec le valganciclovir sont inclus dans le tableau des effets indésirables ci-dessous.

Chez les patients traités par le valganciclovir/ganciclovir, les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents sont hématologiques, notamment neutropénie, anémie et thrombopénie (voir rubrique 4.4).

Les fréquences présentées dans le tableau des effets indésirables proviennent d'une population de patients (n=1 704) recevant un traitement d'entretien par du ganciclovir ou du valganciclovir. A l'exception de la réaction anaphylactique, l'agranulocytose et la granulocytopenie, dont les fréquences sont tirées de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par MedDRA système organ classe (SOC).

Les catégories de fréquence sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Le profil de sécurité du ganciclovir/valganciclovir est cohérent entre les populations de patients infectés par le VIH et les patients transplantés à l'exception du décollement de la rétine qui a uniquement été rapporté chez les patients VIH avec une rétinite à CMV. Cependant, il y a des différences dans la fréquence de certaines réactions. Le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de diarrhée

comparé au ganciclovir intraveineux. La fièvre, les infections à candida, la dépression, les neutropénies sévères (NAN <500/μL) et les réactions cutanées sont plus fréquemment rapportées chez les patients infectés par le VIH. Des dysfonctionnements rénaux et hépatiques sont rapportés plus fréquemment chez les receveurs de greffe d'organe.

b. Tableau des effets indésirables

| Effets indésirables (MedDRA) Système Organ Classe (SOC) | Catégorie de fréquence |
|--|-----------------------------------|
| <i>Infections et infestations :</i> | |
| Candidoses, y compris buccales | Très fréquent |
| Infection des voies respiratoires supérieures | |
| Septicémie | Fréquent |
| Grippe | |
| Infection des voies urinaires | |
| Cellulite | |
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i> | |
| Neutropénie | Très fréquent |
| Anémie | |
| Thrombocytopénie | Fréquent |
| Leucopénie | |
| Pancytopénie | |
| Insuffisance médullaire | Peu fréquent |
| Anémie aplasique | Rare |
| Agranulocytose* | |
| Granulocytopénie* | |
| <i>Affections du système immunitaire :</i> | |
| Hypersensibilité | Fréquent |
| Réaction anaphylactique* | Rare |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i> | |
| Diminution de l'appétit | Très fréquent |
| Diminution du poids | Fréquent |
| <i>Affections psychiatriques :</i> | |
| Dépression | Fréquent |
| État confusionnel | |
| Anxiété | |
| Agitation | Peu fréquent |
| Troubles psychotiques | |
| Troubles de la pensée | |
| Hallucinations | |
| <i>Affections du système nerveux :</i> | |
| Céphalées | Très fréquent |

| Effets indésirables (MedDRA) Système Organ Classe (SOC) | Catégorie de fréquence |
|--|-----------------------------------|
| Insomnie | Fréquent |
| Neuropathie périphérique | |
| Sensations vertigineuses | |
| Paresthésies | |
| Hypoesthésie | |
| Crises d'épilepsie | |
| Dysgueusie (perturbation du goût) | |
| Tremblements | Peu fréquent |
| <i>Affections oculaires :</i> | |
| Altération de la vision | Fréquent |
| Décollement de la rétine** | |
| Corps flottants du vitré | |
| Douleur oculaire | |
| Conjonctivite | |
| Œdème maculaire | |
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</i> | |
| Douleur auriculaire | Fréquent |
| Surdité | Peu fréquent |
| <i>Affections cardiaques :</i> | |
| Arythmies ou troubles du rythme cardiaque | Peu fréquent |
| <i>Affections vasculaires :</i> | |
| Hypotension | Fréquent |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i> | |
| Toux | Très fréquent |
| Dyspnée | |
| <i>Affections gastro-intestinales :</i> | |
| Diarrhée | Très fréquent |
| Nausées | |
| Vomissements | |
| Douleurs abdominales | |
| Dyspepsie | Fréquent |
| Flatulences | |
| Douleurs abdominales hautes | |
| Constipation | |
| Ulcération buccale | |
| Dysphagie | |
| Distension abdominale | |

| Effets indésirables (MedDRA) Système Organ Classe (SOC) | Catégorie de fréquence |
|--|-----------------------------------|
| Pancréatite | |
| Affections hépatobiliaires : | |
| Augmentation de la phosphatase alcaline sérique | Fréquent |
| Anomalie de la fonction hépatique | |
| Augmentation de l'aspartate aminotransférase | |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané : | |
| Dermatite | Très fréquent |
| Sueurs nocturnes | Fréquent |
| Prurit | |
| Rash | |
| Alopécie | |
| Peau sèche | Peu fréquent |
| Urticaire | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques : | |
| Dorsalgies | Fréquent |
| Myalgies | |
| Arthralgies | |
| Spasmes musculaires | |
| Affections du rein et des voies urinaires : | |
| Altération de la fonction rénale | Fréquent |
| Diminution de la clairance de la créatinine | |
| Augmentation de la créatininémie | |
| Insuffisance rénale | Peu fréquent |
| Hématurie | |
| Affections des organes de reproduction et du sein : | |
| Infertilité masculine | Peu fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration : | |
| Pyrexie | Très fréquent |
| Fatigue | |
| Douleur | Fréquent |
| Frissons | |
| Malaise | |
| Asthénie | |
| Douleur thoracique | Peu fréquent |

* Les fréquences de ces effets indésirables sont tirées de données post-commercialisation

** Le détachement de la rétine a uniquement été rapporté chez les patients VIH traités pour une rétinite à CMV

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Le risque de neutropénie ne peut être anticipé sur la base du nombre de polynucléaires neutrophiles avant traitement. La neutropénie apparaît habituellement durant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction. La numération des polynucléaires neutrophiles se normalise habituellement en 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou une réduction de sa dose (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie

Le risque de survenue d'une thrombocytopénie est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est initialement basse (< 100 000/ μ l). Les patients présentant une immunosuppression iatrogène due à un traitement par des médicaments immunosuppresseurs sont exposés à un risque plus élevé de thrombocytopénie que les patients atteints du SIDA (voir rubrique 4.4). Une thrombocytopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant engager le pronostic vital.

Influence de la durée du traitement ou de l'indication sur les effets indésirables

Des cas de neutropénie sévère (NAN <500/ μ L) sont plus fréquemment observés chez les patients atteints de rétinite à CMV (14%) sous traitement par valganciclovir, ou par ganciclovir par voie orale ou intraveineuse, que chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide sous traitement par valganciclovir ou ganciclovir oral. Chez les patients recevant du valganciclovir ou du ganciclovir oral jusqu'au 100^{ème} jour après la transplantation, l'incidence de la neutropénie sévère était respectivement de 5% et de 3%, alors que chez les patients recevant du valganciclovir jusqu'au 200^{ème} jour après la transplantation, l'incidence de la neutropénie sévère était de 10%.

En comparaison avec les patients atteints de rétinite à CMV, une augmentation plus importante de la créatinine sérique a été observée chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide traités jusqu'au 100^{ème} jour ou 200^{ème} jour après la transplantation, à la fois par valganciclovir et par ganciclovir oral. Cependant, l'insuffisance rénale est une caractéristique fréquente chez le patient ayant reçu une greffe d'organe solide.

Le profil global de sécurité d'emploi de ROVALCYTE est resté similaire lorsque la prophylaxie a été prolongée jusqu'à 200 jours chez des patients à haut risque ayant reçu une greffe de rein. Des cas de leucopénie ont été rapportés selon une incidence légèrement supérieure dans le bras 200 jours, tandis que les incidences de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopénie ont été similaires dans les deux bras.

c. Population pédiatrique

ROVALCYTE a été étudié chez 179 enfants (âgés de 3 semaines à 16 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide et étant à risque de développer une infection à CMV et chez 133 nouveau-nés présentant une infection à CMV congénitale symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), la durée de l'exposition au ganciclovir étant comprise entre 2 et 200 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement dans les études cliniques pédiatriques ont été les suivants : diarrhée, nausées, neutropénie, leucopénie et anémie.

Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, globalement le profil de sécurité d'emploi chez les enfants était similaire à celui des adultes. Les cas de neutropénie ont été rapportés avec une incidence légèrement supérieure dans les deux études réalisées chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide par rapport aux adultes, mais aucune corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux n'a été observée dans la population pédiatrique. Un risque plus élevé de cytopénies chez les nouveau-nés et les nourrissons justifie une surveillance plus étroite de la numération globulaire dans ces groupes d'âge (voir section 4.4).

Chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein, l'exposition prolongée au valganciclovir jusqu'à 200 jours n'a pas été associée à une augmentation globale de l'incidence des événements indésirables. L'incidence des neutropénies sévères (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 500/ μ l) a été plus élevée chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein traités pendant 200 jours que chez les enfants traités pendant 100 jours ainsi que chez les adultes ayant reçu une greffe de rein traités pendant 100 ou 200 jours (voir rubrique 4.4).

Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons présentant des infections congénitales symptomatiques à CMV traités par ROVALCYTE. Cependant, le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir et du ganciclovir.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Expérience du surdosage en valganciclovir et en ganciclovir intraveineux

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage en valganciclovir puisse se traduire par une toxicité rénale accrue (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des cas de surdosage en ganciclovir intraveineux, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés durant les études cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. La majorité des patients a présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants :

- Toxicité hématologique : dépression médullaire, dont pancytopenie, insuffisance médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie
- Hépatotoxicité : hépatite, troubles de la fonction hépatique
- Néphrotoxicité : aggravation de l'hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, atteinte rénale aiguë, élévation de la créatinine
- Toxicité gastro-intestinale : douleur abdominale, diarrhée, vomissements
- Neurotoxicité : tremblements généralisés, crises d'épilepsie

L'hémodialyse et l'hydratation pourraient être bénéfiques en permettant une réduction des concentrations plasmatiques chez les patients ayant reçu un surdosage en valganciclovir (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : antiviraux pour usage systémique, nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase réverse exclus code ATC : J05AB14

Mécanisme d'action

Le valganciclovir est un L-valyl ester (prodrogue) du ganciclovir. Après administration orale, le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques. Le ganciclovir est un analogue de synthèse de la 2'-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des virus du groupe herpes in vitro et in vivo.

Les virus humains sensibles comprennent le cytomégalovirus humain (CMV), les Herpesvirus simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), les Herpesvirus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B (VHB).

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale pUL97. Une phosphorylation ultérieure se produit sous l'influence de kinases cellulaires et conduit au ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Le métabolisme en ganciclovir triphosphate a été mis en évidence dans des cellules infectées par le HSV et le CMV, avec des demi-vies respectives de 18 heures et 6 à 24 heures, après élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par : (a) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale, et (b) incorporation de ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

Activité antivirale

L'activité antivirale in vitro, mesurée par la CI₅₀ du ganciclovir vis-à-vis du CMV, est comprise entre 0,08 µM (0,02 µg/ml) et 14 µM (3,5 µg/ml).

L'effet antiviral clinique de ROVALCYTE a été démontré dans le traitement de patients atteints du SIDA et présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée. L'excrétion urinaire de CMV a été diminuée de 46 % des patients (32/69) à l'entrée dans l'étude à 7 % des patients (4/55) après quatre semaines de traitement par ROVALCYTE.

Efficacité clinique et sécurité

Patients adultes

Traitement de la rétinite à CMV :

Des patients présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée ont été randomisés dans une étude pour recevoir un traitement d'attaque par ROVALCYTE 900 mg (deux fois par jour) ou par le ganciclovir intraveineux 5 mg/kg (deux fois par jour). La proportion des patients avec progression photographique de la rétinite à CMV à la 4ème semaine était comparable dans les deux groupes traités, une progression étant constatée chez 7 patients sur 70 dans le groupe ganciclovir intraveineux et chez 7 patients sur 71 dans le groupe valganciclovir.

Après le traitement d'attaque, tous les patients de cette étude ont reçu un traitement d'entretien par ROVALCYTE à la dose de 900 mg une fois par jour. Le délai moyen (médian) entre la randomisation et la progression de la rétinite à CMV a été de 226 (160) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque et un traitement d'entretien par ROVALCYTE et de 219 (125) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque par le ganciclovir intraveineux et un traitement d'entretien par ROVALCYTE.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

Une étude clinique randomisée en double aveugle avec comparateur actif a été conduite chez des patients ayant reçu une greffe de cœur, de foie ou de rein (les patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans cette étude), à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) et qui ont reçu soit ROVALCYTE (900 mg une fois par jour) soit du ganciclovir oral (1000 mg trois fois par jour), le traitement étant débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

L'incidence de la maladie à CMV (syndrome viral avec virémie à CMV ou maladie à CMV avec invasion tissulaire) au cours des six premiers mois suivant la transplantation était de 12,1% dans le bras ROVALCYTE (n = 239) et de 15,2 % dans le bras ganciclovir oral (n = 125). La grande majorité des cas s'est produite après l'arrêt de la prophylaxie (100 jours après transplantation) avec une apparition en moyenne plus tardive des cas dans le bras valganciclovir que dans le bras ganciclovir oral. L'incidence du rejet aigu au cours des six premiers mois était de 29,7 % chez les patients randomisés dans le bras valganciclovir contre 36,0 % dans le bras ganciclovir oral avec une incidence équivalente de perte du greffon se produisant chez 0,8% des patients dans chacun des bras.

Une étude clinique contrôlée versus placebo, en double aveugle, a été conduite chez 326 patients ayant reçu une greffe de rein à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la prolongation de la durée de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation. Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir les comprimés de ROVALCYTE (900 mg une fois par jour) dans les 10 jours suivant la transplantation et soit jusqu'à 200 jours après celle-ci, soit jusqu'à 100 jours après celle-ci suivi de 100 jours de placebo. La proportion de patients qui ont développé une maladie à CMV dans les 12 premiers mois après la transplantation est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients ayant reçu une greffe de rein et ayant développé une maladie à CMV¹, population en ITT dans les 12 mois^A

| | Valganciclovir 900 mg une fois par jour 100 jours (N = 163) | Valganciclovir 900 mg une fois par jour 200 Jours (N = 155) | Différence entre les Groupes de traitement |
|---|--|--|---|
| Patients avec une maladie à CMV confirmée ou suspectée ² | 71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%] | 36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%] | 20,3% [9,9% ; 30,8%] |
| Patients avec une maladie à CMV confirmée | 60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%] | 25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%] | 20,7% [10,9% ; 30,4%] |

¹ La maladie à CMV est définie soit par un syndrome à CMV ou par une maladie à CMV avec invasion tissulaire.

² Une maladie à CMV confirmée est une maladie à CMV prouvée cliniquement. Une maladie à CMV a été considérée pour les patients sans évaluation à 52 semaines et pour ceux sans confirmation de maladie à CMV avant cette période.

^A Les résultats à 24 mois étaient comparables à ceux obtenus à 12 mois : maladie à CMV confirmée ou suspectée chez 48,5 % des patients dans le bras de la prophylaxie à 100 jours versus 34,2 % des patients dans le bras de la prophylaxie à 200 jours, la différence entre les groupes de traitement était 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Le nombre de transplantés rénaux à haut risque de maladie à CMV qui ont développé une maladie à CMV après une prophylaxie par ROVALCYTE de 200 jours après transplantation est significativement moins élevé comparé au nombre de patients ayant reçu une prophylaxie par ROVALCYTE de 100 jours après la transplantation.

Le taux de survie du greffon ainsi que l'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie est similaire dans les deux groupes de traitement. Le taux de survie du greffon à 12 mois après transplantation était de 98,2% (160/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et 98,1% (152/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Quatre cas supplémentaires de perte de greffon ont été rapportés, tous dans le groupe de traitement à 100 jours jusqu'à 24 mois après la transplantation. L'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie à 12 mois après transplantation était de 17,2% (28/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et de 11,0% (17/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Un cas supplémentaire a été rapporté jusqu'à 24 mois après la transplantation dans le groupe de traitement à 200 jours.

Résistance virale

Des virus résistants au ganciclovir peuvent apparaître après traitement chronique par le valganciclovir, par sélection de mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir et/ou au niveau du gène de la polymérase virale (UL54). Dans des isolats cliniques, sept mutations canoniques au niveau du gène UL97 : M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sont les plus fréquemment rapportées lors des mutations associées à la résistance au ganciclovir.

Les virus contenant des mutations au niveau du gène UL97 sont résistants au ganciclovir seul, tandis que les virus contenant des mutations au niveau du gène UL54 sont résistants au ganciclovir, mais peuvent présenter une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent également la polymérase virale.

Traitement de la rétinite à CMV :

Une analyse génotypique des CMV dans des isolats de polynucléaires (PMNL) obtenus chez 148 patients ayant une rétinite à CMV inclus dans une étude clinique a révélé des taux de présence de mutations UL97 de 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % et 15,3 % après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

Etude de comparateur actif :

La résistance a été étudiée par une analyse génotypique des CMV dans des échantillons PMNL collectés 1) à J100 (fin de la prophylaxie) et 2) en cas de suspicion de maladie à CMV jusqu'à 6 mois après transplantation. Parmi les 245 patients randomisés dans le bras ganciclovir, 198 échantillons à J100 ont été recueillis pour être testés et aucune mutation de résistance au ganciclovir n'a été observée. Ceci est à comparer aux deux mutations de résistance au ganciclovir détectées dans les 103 échantillons testés (1,9%) des patients du bras comparateur (ganciclovir oral).

Parmi les 245 patients randomisés dans le bras valganciclovir, des échantillons issus de 50 patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et aucune mutation de résistance n'a été observée. Parmi les 127 patients randomisés dans le bras comparateur ganciclovir, des échantillons issus de 29 patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et deux mutations de résistance ont été observées, soit une incidence de résistance de 6,9 %.

Etude de prolongation de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation :

Une analyse génotypique a été conduite sur les gènes viraux UL54 et UL97 issus de 72 patients qui ont répondu au critère d'analyse de la résistance : patients qui ont eu une charge virale positive (>600 copies/ml) à la fin de la prophylaxie et/ou patients qui ont une maladie à CMV confirmée jusqu'à 12 mois (52 semaines) après la transplantation. Trois patients dans chaque groupe de traitement ont eu une mutation de résistance connue au ganciclovir.

Population pédiatrique

Traitement de la rétinite à CMV :

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dispense vis-à-vis de l'obligation d'effectuer des études avec ROVALCYTE dans tous les sous types de population pédiatrique dans le traitement

de l'infection à CMV chez des patients immunodéprimés (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Prévention des infections à CMV en cas de transplantation

Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours selon un algorithme d'adaptation posologique pédiatrique (voir rubrique 4.2) permettant d'obtenir des expositions similaires à celles de l'adulte (voir rubrique 5.2). Le suivi après le traitement était de 12 semaines. Le statut sérologique des donneurs et des receveurs (D/R) vis-à-vis du CMV à l'inclusion a été le suivant : D+/R- dans 40 % des cas, D+/R+ dans 38 %, D-/R+ dans 19 % et D-/R- dans 3 % des cas. La présence du virus CMV a été rapportée chez 7 patients. Les effets indésirables observés étaient de nature similaire à ceux rapportés chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

Une étude de tolérance de phase IV chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein (âgés de 1 à 16 ans, n = 57) recevant du valganciclovir une fois par jour jusqu'à 200 jours, selon l'algorithme posologique (voir rubrique 4.2), a mis en évidence une faible incidence du CMV. Le suivi post-thérapeutique a été de 24 semaines. Le statut sérologique des donneurs et des receveurs (D/R) vis-à-vis du CMV à l'inclusion a été le suivant : D+/R+ 45 % ; D+/R- 39 % ; D-/R+ 7 % ; D-/R- 7 % et non déterminé (ND)/R+ dans 2 % des cas. Une virémie à CMV a été rapportée chez trois patients et une maladie à CMV a été suspectée chez un patient, mais non confirmée par une PCR effectuée sur le CMV par le laboratoire central. Les effets indésirables observés ont été de nature similaire à ceux survenant chez les patients adultes (voir rubrique 4.8).

Ces données soutiennent l'extrapolation des données d'efficacité des adultes à des enfants, et permettent de fournir des recommandations posologiques pour les patients pédiatriques.

Une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase I chez des patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), traités par une dose quotidienne unique de valganciclovir selon l'algorithme posologique pédiatrique (voir rubrique 4.2) pendant deux jours consécutifs, a mis en évidence des expositions similaires à celles constatées chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Le suivi post-thérapeutique a été de sept jours. Le profil de tolérance a été conforme à celui observé au cours d'autres études menées chez des enfants et des adultes, bien que le nombre de patients et l'exposition au valganciclovir aient été limités au cours de cette étude.

Infection à CMV congénitale

L'efficacité et la tolérance du ganciclovir et/ou du valganciclovir ont été étudiées dans deux études chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection symptomatique congénitale à CMV.

Au cours de la première étude, la pharmacocinétique et la tolérance d'une dose unique de valganciclovir (écart de doses : 14-16-20 mg/kg/dose) ont été étudiées chez 24 nouveau-nés (âgés de 8 à 34 jours) atteints d'une infection congénitale à CMV symptomatique (voir rubrique 5.2). Les nouveau-nés ont reçu 6 semaines de traitement antiviral. Parmi les 24 patients, 19 ont reçu jusqu'à 4 semaines de traitement oral par valganciclovir suivi de ganciclovir par voie I.V au cours des 2 semaines suivantes. Les 5 autres patients ont reçu le ganciclovir par voie I.V. pendant la majeure partie de la période de suivi de l'étude. Dans la seconde étude, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par le valganciclovir de six semaines par rapport à six mois ont été étudiées chez 109 nourrissons âgés de 2 à 30 jours présentant une infection symptomatique congénitale à CMV. Tous les nourrissons ont reçu le valganciclovir par voie orale à la posologie de 16 mg/kg deux fois par jour pendant six semaines. Après six semaines de traitement, les nourrissons ont été randomisés selon une proportion de 1:1 pour poursuivre le traitement par le valganciclovir à la même posologie ou recevoir un placebo afin de compléter les six mois de traitement.

Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Le design des études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité du valganciclovir.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du valganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints du SIDA et de rétinite à CMV et chez des patients transplantés d'organes solides.

La proportionnalité de la dose par rapport à l'ASC du ganciclovir après administration de dose de valganciclovir allant de 450 à 2625 mg n'a été démontrée que chez le sujet s'étant alimenté.

Absorption

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il est bien absorbé à partir du tube digestif et rapidement et largement métabolisé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. L'exposition systémique au valganciclovir est transitoire et faible. La biodisponibilité du ganciclovir issu d'une administration orale de valganciclovir est d'environ 60 % pour l'ensemble des populations de patients étudiées et l'exposition résultante au ganciclovir est similaire à celle obtenue après administration intraveineuse de ganciclovir (voir ci-dessous).

Valganciclovir chez les patients VIH positif, CMV positif :

L'exposition systémique de patients positifs au VIH et au CMV après administration deux fois par jour de ganciclovir et de valganciclovir pendant une semaine est la suivante :

| Paramètre | Ganciclovir (5 mg/kg, IV) n = 18 | Valganciclovir (900 mg, per os) n = 25 | |
|--------------------------|--|---|----------------|
| | | Ganciclovir | Valganciclovir |
| ASC (0-12 h) (µg.h/ml) | 28,6 ± 9,0 | 32,8 ± 10,1 | 0,37 ± 0,22 |
| C _{max} (µg/ml) | 10,4 ± 4,9 | 6,7 ± 2,1 | 0,18 ± 0,06 |

L'efficacité du ganciclovir à accroître le délai avant progression de la rétinite à CMV s'est révélée corrélée avec l'exposition systémique (ASC).

Valganciclovir chez les patients transplantés d'organes solides :

L'exposition systémique à l'état d'équilibre de patients transplantés d'organes solides après administration quotidienne orale de ganciclovir et de valganciclovir est la suivante :

| Paramètre | Ganciclovir (1000 mg 3x/j) n = 82 | Valganciclovir (900 mg 1 fois par jour) n = 161 |
|--------------------------|---|--|
| | | Ganciclovir |
| ASC (0-24 h) (µg.h/ml) | 28,0 ± 10,9 | 46,3 ± 15,2 |
| C _{max} (µg/ml) | 1,4 ± 0,5 | 5,3 ± 1,5 |

Après administration orale de valganciclovir respectant l'algorithme d'adaptation posologique selon l'état de la fonction rénale, l'exposition systémique au ganciclovir était similaire chez les patients ayant reçu une greffe de cœur, de rein ou de foie.

Après administration de valganciclovir sous forme de solution buvable, des expositions systémiques au ganciclovir équivalentes ont été obtenues en comparaison aux comprimés.

Effet de l'alimentation

Lorsque le valganciclovir était administré en présence d'aliments à la dose recommandée de 900 mg, des augmentations étaient constatées à la fois pour l'ASC moyenne du ganciclovir (environ 30 %) et pour la C_{max} moyenne du ganciclovir (environ 14 %), par comparaison à l'administration à jeun. En outre, les variations interindividuelles de l'exposition au ganciclovir diminuent lorsque ROVALCYTE est pris avec des aliments. ROVALCYTE a toujours été administré avec des aliments au cours des études cliniques. Il est donc recommandé d'administrer ROVALCYTE avec des aliments (voir rubrique 4.2).

Distribution

En raison de la conversion rapide du valganciclovir en ganciclovir, la liaison du valganciclovir aux protéines n'a pas été déterminée. Le volume de distribution (V_d) du ganciclovir à l'état d'équilibre après administration intraveineuse était de 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114). Pour le ganciclovir intraveineux, le volume de distribution est corrélé au poids corporel avec des valeurs du volume de distribution à l'état

d'équilibre allant de 0,54 à 0,87 L/kg. Le ganciclovir pénètre dans le liquide céphalorachidien. La liaison aux protéines plasmatiques était 1% à 2% pour des concentrations de ganciclovir de 0,5 et 51 µg/mL.

Biotransformation

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir ; aucun autre métabolite n'a été détecté. Le ganciclovir est peu métabolisé.

Élimination

Après administration de valganciclovir par voie orale, le médicament est rapidement hydrolysé en ganciclovir. Le ganciclovir est éliminé de la circulation systémique par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90 % de la dose de ganciclovir administrée par voie intraveineuse était retrouvée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivant l'administration. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la concentration plasmatique maximale de ganciclovir après administration de valganciclovir décroît avec une demi-vie allant de 0,4 h à 2,0 h.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été administré une fois par jour jusqu'à 100 jours. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont été similaires quel que soit l'organe transplanté, l'âge et ont été comparables à ceux obtenus chez l'adulte. Un modèle pharmacocinétique de population a démontré que la biodisponibilité était d'environ 60 %. La clairance a été corrélée positivement à la fois à la surface corporelle et à la fonction rénale.

Dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase I chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de cœur (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), le valganciclovir a été administré une fois par jour durant deux jours. Les propriétés pharmacocinétiques de population ont permis d'estimer une biodisponibilité moyenne de 64 %.

Une comparaison des résultats de ces deux études avec les résultats pharmacocinétiques obtenus dans la population adulte montre que les intervalles de l'ASC_{0-24h} ont été semblables dans toutes les tranches d'âge, y compris les adultes. Les valeurs moyennes de l'ASC_{0-24h} et de la C_{max} ont également été similaires dans toutes les tranches d'âge pédiatriques inférieures à 12 ans, bien qu'il ait été observé une tendance à une diminution des valeurs moyennes de l'ASC_{0-24h} et de la C_{max} dans l'ensemble de la population pédiatrique, montrant une corrélation avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance a été plus prononcée pour les valeurs moyennes de la clairance et de la demi-vie (t_{1/2}). Cependant, ces résultats étaient attendus dans la mesure où la clairance est influencée par les changements du poids, de la taille et de la fonction rénale associés à la croissance des patients, comme cela est indiqué par la modélisation des propriétés pharmacocinétiques de population.

Le tableau, ci-après, résume les intervalles des ASC_{0-24h} estimés par le modèle pour le ganciclovir à partir de ces deux études, ainsi que les valeurs moyennes et l'écart type de l'ASC_{0-24h}, de la C_{max}, de la clairance et de la t_{1/2} pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents comparativement aux valeurs obtenues chez l'adulte :

| Paramètre PK | Adultes* | Enfants | | | |
|-----------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | < 4 mois (n = 14) | 4 mois - ≤ 2 ans (n=17) | > 2 - < 12 ans (n=21) | ≥ 12 ans – 16 ans (n=25) |
| ASC _{0-24h} (µg.h/ml) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| Intervalle d'ASC _{0-24h} | 15,4 – 116,1 | 34 - 124 | 34 - 152 | 36 - 108 | 22 - 93 |
| C _{max} (µg/ml) | 5,3 ± 1,5 | 10,5 ± 3,36 | 10,3 ± 3,3 | 9,4 ± 2,7 | 8,0 ± 2,4 |
| Clairance (l/h) | 12,7 ± 4,5 | 1,25 ± 0,473 | 2,5 ± 2,4 | 4,5 ± 2,9 | 6,4 ± 2,9 |
| t _{1/2} (h) | 6,5 ± 1,4 | 1,97 ± 0,185 | 3,1 ± 1,4 | 4,1 ± 1,3 | 5,5 ± 1,1 |

* Extrait du rapport d'étude PV 16000

La dose unique quotidienne de ROVALCYTE dans les deux études décrites ci-dessus a été déterminée sur la base de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Schwartz modifiée et a été calculée en utilisant l'algorithme posologique présenté dans la section 4.2.

La pharmacocinétique du ganciclovir après l'administration de valganciclovir a également été évaluée au cours de deux études menées chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection congénitale symptomatique à CMV. Dans la première étude, 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours, ont reçu 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour. Les patients ont ensuite été traités par valganciclovir oral où, la dose de valganciclovir poudre pour solution buvable étant comprise entre 14 mg/kg et 20 mg/kg deux fois par jour. La durée totale du traitement a été de six semaines. Une dose de 16 mg/kg deux fois par jour de valganciclovir poudre pour solution buvable a démontré une exposition au ganciclovir comparable à 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour chez les nouveau-nés et a permis d'atteindre une exposition au ganciclovir similaire à une dose intraveineuse efficace de 5 mg/kg chez l'adulte.

Dans la deuxième étude, 109 nouveau-nés âgés de 2 à 30 jours ont reçu 16 mg/kg de valganciclovir poudre pour solution buvable deux fois par jour pendant six semaines, puis 96 des 109 patients inclus ont été randomisés pour continuer à recevoir le valganciclovir ou un placebo pendant six mois. Cependant, les valeurs moyennes de l'ASC_{0-12h} ont été inférieures par rapport à celles de la première étude. Le tableau, ci-après, présente les valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max} et de la t_{1/2}, avec les écarts types, comparativement aux données obtenues chez l'adulte :

| Paramètre PK | Adultes | | Nouveau-nés & nourrissons | |
|------------------------------|-------------------------------------|---|--|---|
| | 5 mg/kg GAN Dose unique (n=8) | 6 mg/kg GAN Deux fois par jour (n=19) | 16 mg/kg VAL Deux fois par jour (n=19) | 16 mg/kg VAL Deux fois par jour (n = 100) |
| ASC _{0-∞} (µg·h/mL) | 25,4 ± 4,32 | - | - | - |
| ASC _{12h} (µg·h/mL) | - | 38,2 ± 42,7 | 30,1 ± 15,1 | 20,85 ± 5,40 |
| C _{max} (µg/ml) | 9,03 ± 1,26 | 12,9 ± 21,5 | 5,44 ± 4,04 | - |
| t _{1/2} (h) | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55 | 2,98 ± 1,26 | 2,98 ± 1,12 |

GAN = Ganciclovir, IV, VAL = Valganciclovir, oral

Ces données sont trop limitées pour conclure en matière d'efficacité ou de donner des recommandations posologiques pour les enfants souffrant d'infection congénitale à CMV.

Patients âgés

Aucune étude sur la pharmacocinétique du valganciclovir ou du ganciclovir n'a été menée chez des adultes âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.2).

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique du ganciclovir a été évaluée après administration d'une dose orale unique de 900 mg de valganciclovir chez 24 individus en bonne santé ayant une insuffisance rénale.

Paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir issus de l'administration d'une dose orale unique d'un comprimé de 900 mg de ROVALCYTE chez des patients ayant un degré d'insuffisance rénale variable :

| Clairance estimée de la créatinine (mL/min) | N | Clairance apparente moyenne (mL/min) ± écart type | Dernière ASC moyenne (µg·h/mL) ± écart type | Demi-vie moyenne (heures) ± écart type |
|---|---|---|---|--|
| 51-70 | 6 | 249 ± 99 | 49,5 ± 22,4 | 4,85 ± 1,4 |
| 21-50 | 6 | 136 ± 64 | 91,9 ± 43,9 | 10,2 ± 4,4 |
| 11-20 | 6 | 45 ± 11 | 223 ± 46 | 21,8 ± 5,2 |
| ≤10 | 6 | 12,8 ± 8 | 366 ± 66 | 67,5 ± 34 |

L'altération de la fonction rénale a conduit à une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir et à une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Par conséquent, une adaptation de la posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients hémodialysés

Chez les patients hémodialysés, ROVALCYTE poudre pour solution buvable est recommandé car il permet une adaptation posologique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Transplantés hépatiques stables

La pharmacocinétique du ganciclovir issu du valganciclovir a été étudiée chez des patients stables ayant reçu une greffe de foie, dans une étude ouverte croisée en quatre segments (n=28). La biodisponibilité du ganciclovir issu du valganciclovir, après administration d'une dose unique de 900 mg de valganciclovir chez des patients ayant pris un repas était approximativement de 60%. L'ASC_{0-24h} était comparable aux valeurs observées avec 5 mg/kg de ganciclovir intraveineux chez des patients ayant reçus une greffe du foie.

Insuffisants hépatiques

La sécurité et l'efficacité de ROVALCYTE chez l'insuffisant hépatique n'ont pas été étudiées. L'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du ganciclovir puisqu'il est excrété par voie rénale ; de ce fait, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être donnée.

Patients atteints de mucoviscidose

Dans une étude de pharmacocinétique de phase I chez des patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon avec ou sans mucoviscidose (FK), 31 patients (16FK, 15-nonFK) ont reçu après la transplantation un traitement en prophylaxie par ROVALCYTE à la posologie de 900 mg/jour. L'étude a démontré que la mucoviscidose n'a pas d'influence significative sur l'exposition systémique au ganciclovir chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon. L'exposition au ganciclovir chez ces patients était comparable à celle démontrée comme étant efficace dans la prévention des infections à CMV chez les autres transplantés d'organes solides.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, par conséquent les effets observés avec le ganciclovir sont également applicables au valganciclovir. La toxicité du valganciclovir dans les études de tolérance précliniques était la même que celle observée avec le ganciclovir et a été induite à des niveaux d'exposition au ganciclovir comparables ou inférieurs à ceux observés chez l'Homme ayant reçu la dose d'induction.

Ces résultats ont montré une toxicité au niveau des gonades (perte des cellules testiculaires) et une néphrotoxicité (urémie, dégénérescence cellulaire) qui étaient irréversibles ; une myélotoxicité (anémie, neutropénie, lymphocytopénie) et une toxicité gastro-intestinale (nécrose des cellules de la muqueuse), qui elles, étaient réversibles.

Le ganciclovir a été mutagène dans des cellules de lymphome murin et clastogènes dans des cellules de mammifères. Ces résultats concordent avec la carcinogénicité observée chez la souris avec le ganciclovir. Le ganciclovir est un carcinogène potentiel.

D'autres études ont montré que le ganciclovir est tératogène, embryotoxique, inhibe la spermatogenèse (c'est-à-dire qu'il nuit à la fertilité masculine) et supprime la fertilité féminine.

Des données chez l'animal indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait de rates allaitantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone, acide fumarique, benzoate de sodium (E211), saccharine sodique, mannitol, arôme Tutti-frutti (maltodextrines (maïs), propylèneglycol, gomme arabique (E414) et substances aromatisantes naturelles principalement composées d'arôme banane, ananas et pêche).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Poudre pour solution buvable : 3 ans.

Solution reconstituée : 49 jours. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après la reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant un flacon de verre brun de 100 ml muni d'un bouchon de sécurité enfant en polypropylène avec un film en polyéthylène, un adaptateur flacon en polyéthylène basse densité et un sachet plastique contenant 2 seringues pour administration orale en polypropylène/polyéthylène (corps de la seringue/piston) graduées jusqu'à 10 ml (500 mg) avec des graduations de 0,5 ml (25 mg).

Chaque flacon contient 12 g de poudre pour solution buvable. Après reconstitution, le volume de la solution est de 100 ml, correspondant à un volume utilisable minimum de 88 ml.

Boîte de 1 flacon contenant 12 g de poudre.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

ROVALCYTE étant considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de la manipulation de la poudre et de la solution reconstituée (voir rubrique 4.4). Éviter l'inhalation et le contact direct de la poudre et de la solution avec la peau et les muqueuses. En cas de contact, laver soigneusement avec de l'eau et du savon. Si de la poudre ou de la solution est en contact avec les yeux, rincer les yeux soigneusement avec de l'eau.

Il est recommandé que le pharmacien reconstitue ROVALCYTE poudre pour solution buvable avant de le délivrer au patient.

Préparation de la solution buvable

1. Mesurer 91 ml d'eau dans une éprouvette graduée.
2. Retirer le bouchon de sécurité enfant, ajouter l'eau dans le flacon, puis fermer le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Agiter le flacon fermé jusqu'à ce que la poudre soit dissoute en formant une solution limpide, incolore à brune.
3. Retirer le bouchon de sécurité enfant et introduire en poussant l'adaptateur flacon dans le goulot du flacon.
4. Refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat de l'adaptateur flacon et assurera la sécurité du bouchon vis à vis des enfants.
5. Noter la date de péremption de la solution reconstituée sur l'étiquette du flacon (voir rubrique 6.3).

Le port de gants jetables est recommandé durant la reconstitution et pour nettoyer la surface extérieure du flacon/du bouchon de sécurité enfant et la table après reconstitution.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ROCHE

4, COURS DE L'ILE SEGUIN
92650 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 386 733 7 1 : 12 g de poudre pour solution buvable en flacon (verre brun) + 2 seringues pour administration orale

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 02 juillet 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23 Août 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I